

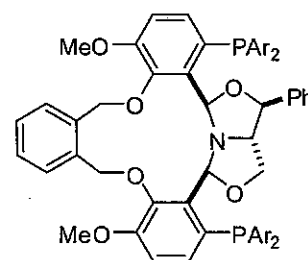
## 審査の結果の要旨

氏名 施世良

施世良は、「一価銅触媒による3級アルコールおよびジヒドロピラノン類の不斉合成」というタイトルで、以下の述べる2種類の研究を行った。

## (1) 独自のキラルホスフィン配位子ShrimP\*の創製

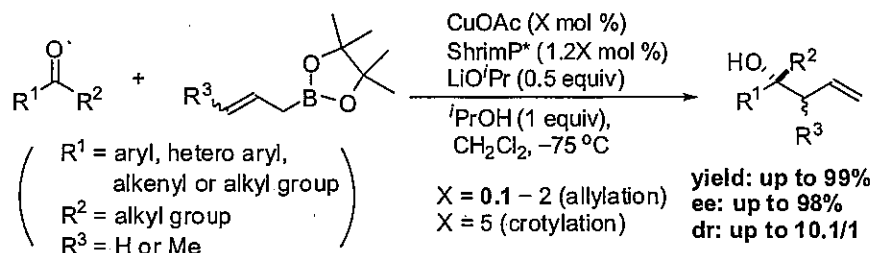
キラルホスフィン配位子は、不斉触媒のエナンチオ選択性と活性を直接的に左右するため、その開発は不斉触媒化学の中核をなす。様々なキラルホスフィン配位子が開発されているものの、不斉四置換炭素構築に代表される困難な立体化学制御を実現するためには、更なる新規骨格が必要である。施は、モジュールからキラルホスフィン配位子を構築する概念に基づき、ケトンに対する触媒的不斉アリル化反応とプロパルギル化反応に

Figure 1. ShrimP\*: Ar = *p*-F-Ph

有効な独自の不斉配位子 ShrimP\* (Figure 1) を見出した。ShrimP\*は、トリアリールホスフィン部位を金属への配位モジュールとして、市販の比較的安価なアミノジオールをキラリティー制御モジュールとしてそれぞれ有しており、これらをアミナルで縮合することで合成できる。実際、市販の4つの化合物から3工程、60%程度の総収率で ShrimP\*は合成できる。そのため各モジュールをそれぞれ最適化しこれらを組み合わせることにより、多様な構造を有するキラルホスフィンが迅速に合成できる。この特徴は、不斉反応を最適化する場合に大きなメリットとなる。

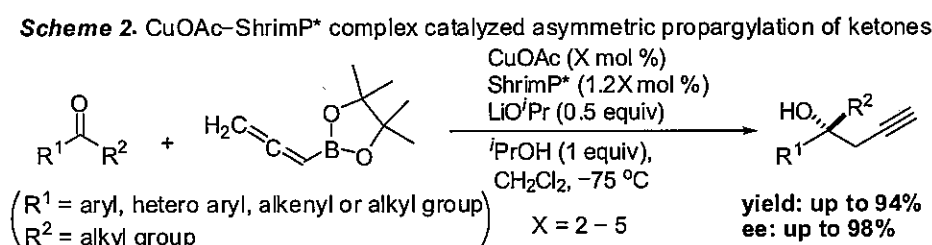
まず初めに施は、ShrimP\*を当研究室で開発したケトンに対する触媒的不斉アリル化反応で最適化し、適用した (Scheme 1)。その結果、酢酸銅と ShrimP\*の錯体を不斉触媒として、LiO*i*Pr とイソプロパノールを共存させることで、高い基質一般性と触媒活性が発現することを見出した。最適な基質に対しては、約 1000 回の触媒回転と 90% ee 以上の高いエナンチオ過剰率が得られた。また、エナンチオ選択性制御に加えてジアステレオマー選択性制御も必要なクロチル化でも良好な結果が得られた。これらは、市販の最適なキラルホスフィンである *i*Pr-DuPHOS に比較して、格段に優れた結果である。触媒の X 線結晶解析や質量分析を用いた構造的解析から、高い触媒活性とエナンチオ選択性を与える要因の仮説を構築した。

Scheme 1. CuOAc-ShrimP\* complex catalyzed asymmetric allylation of ketones



ShrimP\*の持つ非常に大きなバイトアングルにより触媒活性種である単量体銅錯体が安定化されることが、高い触媒活性の主たる原因であり、またアセタールプロトンと近傍に存在するオキシアニオン（酢酸アニオンやアリル基がケトンと反応するとき生成するオキシアニオン）とが非古典的水素結合を形成することが、エナンチオ選択性発現の要因であろうことを提唱した。

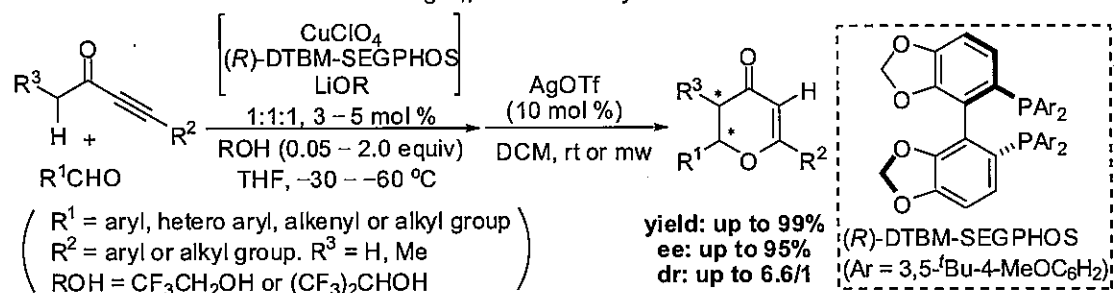
銅-ShrimP\*錯体の高い触媒活性を活かして、ケトンに対する触媒的不斉プロパルギル化にも成功した (Scheme 2)。本反応は、市販のアレニルホウ素化合物を求核剤として用いて、完全な位置選択性と高いエナンチオ選択性が得られる点が特徴である。末端アルキンの合成的有用性を活かして、菌頭カップリングやclick反応など、アリル基とは異なる合成展開が可能であった。



## (2) イノン求核剤とする触媒的不斉アルドール反応-オキシMichael環化によるキラルジヒドロピラノン類の触媒的不斉合成法の確立

当研究室が有するソフトメタルである1価銅とソフトな官能基の選択的相互作用による活性化の知見を活かして、イノンをキラル銅アルコキシド触媒により選択的に脱プロトンして活性化し、生じるキラル銅エノラートをアルデヒドに不斉付加させる反応を見出した。更に、ソフト金属のアルキン活性化能を活かして、生成物をワンポットで環化させ、医薬ビルディングブロックとして汎用性の高いジヒドロピラノンへと導くプロセスを確立した (Scheme 3)。本触媒的不斉反応は、様々な糖誘導体の合成に有用であると考えられる。

**Scheme 3.** Direct asymmetric synthesis of dihydropyranones via a soft metal catalyzed sequential Aldol-Michael reaction using  $\alpha,\beta$ -unsaturated ynones



以上のように、施の業績は新しい不斉触媒反応の開発と医薬品等の生物活性化合物の触媒的不斉合成に有意に貢献するものであり、博士（薬学）の授与に相当するものと判断した。